

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München
Vorstand: Professor Dr. med. O. Braun-Falco

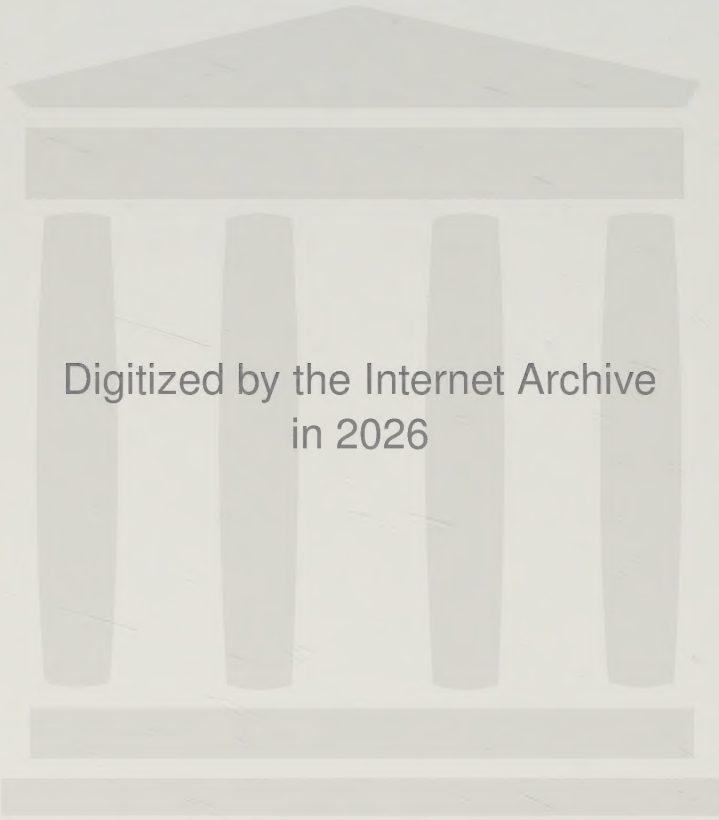
Wert und Stellung des Rapid-Plasma- Reagin- (RPRC-) Testes in der modernen Serodiagnostik der Syphilis

Inaugural — Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt

von
Manfred Sünkel
aus Coburg

1970

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548319_0036

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik
der Universität München

Vorstand: Professor Dr. med. O. Braun-Falco

W e r t u n d S t e l l u n g d e s R a p i d -
P l a s m a - R e a g i n - C a r d - (R P R C -) T e s t e s
i n d e r m o d e r n e n S e r o d i a g n o s t i k
d e r S y p h i l i s

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
vorgelegt

von

Manfred Sünkel
aus Coburg

1977



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Otto Braun-Falco

Dekan: Prof. Dr. med. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Januar 1978

Inhaltsübersicht

	Seite
Einführung	3
I. Grundsätzliche Betrachtungen der modernen Serodiagnostik der Syphilis	5
1. Serologische Laborteste auf Syphilis	7
1.1. Antigene und Antikörper der Sero-reaktionen	7
1.1.1. Spezifische (treponemale) Antigene	8
1.1.2. Nicht-spezifische (treponemale) Antigene	8
1.1.3. Antikörper der spezifischen (treponemalen) Seroreaktionen	8
1.1.4. Antikörper der nicht-treponemalen (Lipoid-)Seroreaktionen	11
1.2. Vorteil der Lipoid-Antikörper (Reagine)	11
1.3. Therapeutische und diagnostische Seroteste	12
1.4. Falsch-reaktive (falsch-positive) Ergebnisse	13
1.5. Empfindlichkeit und Spezifität der Seroreaktionen	13
1.5.1. Spezifische (treponemale) Seroreaktionen	14
1.5.2. Nicht-spezifische (nicht-treponemale) Seroreaktionen	14
1.6. Beschreibung der Prinzipien der Seroreaktionen	16
1.6.1. Die spezifischen (treponemalen) Seroreaktionen	16
1.6.2. Die nicht-spezifischen (nicht-treponemalen) sog. klassischen Seroreaktionen	19

	Seite
2. Schnell- und Suchteste (Screening Tests) auf Syphilis	22
2.1. Definition	22
2.2. Cheviak-Test und Treponipol-Test	24
2.3. Der RPRC-Test	26
2.3.1. Entwicklung	26
2.3.2. Technische Neuerungen	28
2.3.3. Beurteilung des RPRC-Testes in der Literatur	29
II. Der RPRC-Test in eigener Erfahrung	33
1. Das Untersuchungsmaterial	33
2. Prinzip und Methode	33
3. Auswertung	36
4. Kritische Würdigung der Befunde des RPRC-Testes	45
5. Vergleich mit der Literatur	48
III. Zusammenfassung	49
IV. Bibliographie	52

E i n f ü h r u n g

In den Jahren 1972 und 1973 wurden 5880 bzw. 5885 Syphilis-neuerkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland gemeldet (2). Das sind etwa 7% aller gemeldeten Geschlechtskrankheiten (1). Auf 14 Gonorrhoe-Fälle trifft ein Fall von Syphilis. Diese Zahlen zeigen, daß die Syphilis sowohl epidemiologisch als auch volksgesundheitlich wieder an Bedeutung gewinnt. Deshalb wurde beim Statistischen Bundesamt in Wiesbaden erneut eine Statistik zur Erfassung von Geschlechtskrankheiten begonnen.

Die Antibiotika-Therapie hat die Syphilis heilbar gemacht. Doch im Bewußtsein der Menschen hat sie nur wenig von ihrem Schrecken eingebüßt. Das liegt wohl daran, daß die Syphilis als Geschlechtskrankheit einen vitalen Bereich der menschlichen Persönlichkeit betrifft.

Die Diagnose der Frühsyphilis (Lues I - Lues II) ist leicht, praktisch nicht zu verfehlen, wenn der typische Primärefekt, das nässende Ulcus vorliegt. Im daraus gewonnenen Reizserum kann *Treponema pallidum* nachgewiesen werden. Das Primärstadium verläuft nicht immer so eindeutig (20) sondern oft auch in Form des sogenannten Mikroschankers, der in etwa 1/3 der Fälle zu finden ist und der häufig auch unentdeckt bleibt. Eine Ursache dieser subakuten Verlaufsform ist in der derzeitigen Antibiotikatherapie zu sehen. Nicht selten wird eine Syphilisinfektion verschleiert, weil die notwendige therapeutische Dosierung, wegen einer gleichzeitigen Erkrankung, die im Vordergrund der Behandlung steht, nicht adäquat verabreicht wird (16). Das spätere syphilitische Exanthem wird dann nur schwer als solches erkannt, weshalb eine krankheitsspezifische Behandlung ebenfalls verzögert einsetzt. Erst bei Therapieresistenz des Exanthems, bzw. beim Mehrfach-Rezidiv wird auch an Syphilis

gedacht und entsprechend dosiert therapiert. Die Treponemen haben sich aber zu diesem Zeitpunkt bereits über den gesamten Organismus ausgebreitet. Der Nachweis, bzw. die Diagnose auf Syphilis ist somit häufig nur durch den Nachweis der im Serum vorhandenen Antikörper möglich.

Die gebräuchlichsten dieser Serotests sind noch immer recht kompliziert oder benötigen viel Zeit (siehe Tabelle 1), sodaß Bedarf für einen schnell durchzuführenden Serotest besteht. Ideal unter diesem Gesichtspunkt wäre ein Test nach Art der Blutgruppenbestimmung mittels (Eldon) Karte. Damit wäre auch ein für die Praxis geeigneter Serotest vorhanden, der von einem Nichtserologen ausgeführt und abgelesen werden kann.

Ein solcher Test wurde 1957 von Portnoy inauguriert, seither mehrfach technisch verbessert und wird jetzt auf eigenen Testkarten durchgeführt.

Stellung und Wert dieses Testes - Rapid-Plasma-Reagin-Card (RPRC)-Test - in der Sero-Diagnostik der Syphilis sollen in dieser Arbeit geklärt werden.

Tabelle A

Übersicht über die meistgebrauchten Seroreaktionen auf Syphilis

Test	Reaktionstyp	Antigen	nachgewiesener Antikörper	Spezifität	Empfindlichkeit	Positivität nach Inkubation und Jnkubation	
						zeitlich	technisch
Nicht-treponemale Antikörper Tests							
Rapid-Plasma-Reagin-Card-Test	Flockung	Cardiolipin	Reagin (Lipidantikörper)	gut	gut	4 - 6 Wochen	Sehr gering
Cardiolipin-Mikro-Flockungstest	Flockung	Cardiolipin	Reagin (Lipidantikörper)	gut	gut	4 - 6 Wochen	gering
Cardiolipin-Komplement-Bindungs-Reaktion	Komplement-Bindungs-Nachweis	Cardiolipin Sitolipin	Reagin (Lipidantikörper)	geringer	mäßig	4 - 6 Wochen	groß
Wärme-Klärungs-Reaktion II	Flockung	Cholesterin-Kalbsherz-Extrakt	Reagin (Lipidantikörper)	mäßig	mäßig	4 - 6 Wochen	gering
Reiter-Treponema-Protein-Reaktion	Komplement-Bindungs-Nachweis	Reiter Treponemen	Protein-Gruppen-Antikörper	gering	mäßig	3 - 4 Wochen	groß
Fluoreszenz-Treponema-Antikörper-Absorptions-Test	Immun-Fluoreszenz	abgetötetes Treponema pallidum (Stamm Nichols)	monospezifischer Antikörper	fast sehr gut	Sehr groß	2 - 3 Wochen	mittel
FTA-ABS-Test	Immun-Fluoreszenz	abgetötetes Treponema pallidum (Stamm Nichols)	monospezifischer Antikörper	Sehr gut	Sehr groß	2 - 3 Wochen	erheblich
Immun-Fluoreszenz	Immun-Fluoreszenz	lebendes Treponema pallidum (Stamm Nichols)	Immobilisierung	Sehr gut	Sehr groß	6 - 8 Wochen	erheblich
Treponema pallidum-Immobilisierungs-Test	Immobilisierung	lebendes Treponema pallidum (Stamm Nichols)	Immobilisierung	Sehr gut	Sehr groß	2 - 3 Wochen	gering
Treponema pallidum-Hämagglutinations-Test	Hämagglutination	mit Treponema pallidum (Stamm Nichols) sensibilisierte Schaferythrozyten	monospezifischer Antikörper	Sehr gut	Sehr groß	2 - 3 Wochen	gering

I. Grundsätzliche Betrachtungen der modernen Serodiagnostik der Syphilis

Prinzipiell werden in der Syphilis-Serologie zwei Testgruppen unterschieden: Nach Art der Antikörper, die mit den Reaktionen nachgewiesen werden, kennen wir spezifische (treponemale) und nicht-spezifische (nicht-treponemale) Seroreaktionen.

Bevor die Prinzipien und grundlegenden Unterschiede der Serotests besprochen werden, sollen neuere Forschungsergebnisse über die Antigeneigenschaften von *Treponema pallidum* dargestellt werden.

Wenn sich ein körperfremder Stoff im Organismus befindet, wirkt er als Antigen. Dadurch wird nach einiger Zeit, der sogenannten Latenzzeit, die Bildung von Antikörpern hervorgerufen. Solche Antigenwirkung zeigen bei bakteriellen Infektionen zum Beispiel die in der äußeren Zellwandmembran eines Bakteriums befindlichen Proteine und Proteinverbindungen (7). Wie bei allen Bakterien besteht auch bei *Treponema pallidum* die Grundsubstanz der äußeren Zellmembran aus Murein, einem Glykopeptid (7). Die bakterienspezifischen Mureine unterscheiden sich durch den Aufbau dieses Glykopeptids in den Seitenketten und in der Aufeinanderfolge der Aminosäuren (22). Weitere Unterschiede ergeben sich aus den verschiedenen zusätzlichen Stoffen, die ebenfalls am Aufbau der Zellwand beteiligt sind, wie Lipoproteide, Lipopolysaccharide (25).

Die Verschiedenartigkeit der Antikörper erklärt sich daraus, welche Teile der Zellwand als Antigen wirksam sind. Ist es die Ähnlichkeit der Zellwandoberfläche der Treponemen, bzw. sind es die dort lokalisierten allen Trepone-

men eigenen Proteine, so bewirken sie die Bildung von gruppenspezifischen treponemalen Antikörpern: gruppenspezifische Antikörper. Jede Treponemenspezies besitzt aber auch eigentypische Proteine und andere spezielle Substanzen in seiner Zellwandoberfläche. Dagegen sind die sogenannten "monospezifischen" Antikörper gerichtet (26).

Immunologische Untersuchungen haben ergeben, daß *Treponema pallidum* ein vielgestaltiges Antigenmosaik aufweist (12). Die einzelnen Teilantigene veranlassen, jedes für sich, die Bildung von eigenen Antikörpern (26).

Man kann daher unterscheiden:

Gruppenspezifische Antikörper. Diese sind gegen entsprechende Proteine von *Treponema pallidum* gerichtet: Protein-Antikörper, wie sie mit der Pallida-Reaktion (Reiter-Treponemen-Protein-Reaktion) nachgewiesen werden.

Treponemaspezifische Antikörper. Hier sind zu nennen: die Immobilisine (TPI-Test), Agglutinine (TPHA-Test) und die spezifischen Antikörper von FTA- bzw. FTA-ABS-Test.

1. Serologische Laborteste auf Syphilis

Die serologische Diagnostik der Syphilis begann vor mehr als 70 Jahren mit der Bekanntgabe der "Wassermann-Reaktion" (waR).

Zur Nachweisreaktion der Syphilis-Antikörper im Patientenserum verwandte Wassermann einen Auszug aus konnataler Syphilisleber als Test-Antigen (11, 20). Neuere Seroreaktionen werden mit *Treponema pallidum* selbst als Testantigen durchgeführt (6, 9, 20, 21, 29, 38).

Das syphilitische Patientenserum enthält zwei Gruppen von Antikörpern: treponemale und nicht-treponemale Antikörper.

1.1. Antigene und Antikörper der Seroreaktionen

In der Syphilis-Serologie treten zwei Antigentypen von zum Teil unterschiedlicher Herkunft auf:

- durch die Syphilis-Infektion bedingte Antigene; sie veranlassen im befallenen Organismus die Bildung der entsprechenden Antikörper;
- in der Seroreaktion eingesetzte Antigene, zum Nachweis der im Patientenserum befindlichen Antikörper.

Diese unterschiedliche Herkunft kennen die Antikörper nicht. Es sind die originalen, vom Körper zur Abwehr der Krankheitsfolgen produzierten Antikörper, die in den verschiedenen Seroreaktionen nachgewiesen werden.

1.1.1. Spezifische (treponemale) Antigene

Bei den spezifischen (treponemalen) Seroreaktionen wird als Testantigen pathogenes *Treponema pallidum* vom Stamm Nichols verwendet (11, 16, 18, 20, 21, 29, 38). Die nachgewiesenen Antikörper im Patientenserum sind daher gegen *Treponema pallidum* gerichtete Antikörper. Das erklärt die große Spezifität dieser Nachweisverfahren.

Sehr spezifische Testmethoden auf Syphilis sind TPI-Test, FTA-ABS-Test, IgM-FTA-ABS-Test und TPHA-Test.

1.1.2. Nicht-spezifische (nicht-treponemale) Antigene

In der 2. Gruppe der Seroreaktionen auf Syphilis werden Lipoid-Verbindungen als Testantigene eingesetzt (7, 11, 20). Ursprünglich wurde ein alkoholischer Extrakt aus kometal-syphilitischer Leber benützt, Original-WaR (11, 20). Es hat sich aber gezeigt, daß alkoholische Extrakte aus normalen Organen ein vollwertiges Antigen liefern (11).

Nach Entdeckung des Cardiolipins durch Pangborn (11, 20) konnte das Lipoid-Antigen als standardisierte Lösung in den Handel gebracht werden (20).

Cardiolipin ist eine aus Rinderherzen gewonnene Phosphatidfraktion (11). Mit Cholesterin und Lecithin verstärkt, zeigt es sehr gute Antigen-Wirkung (11).

1.1.3. Antikörper der spezifischen (treponemalen) Seroreaktionen

Die mit diesen Seroreaktionen nachgewiesenen Antikörper im Patientenserum sind nach dem derzeitigen Erkenntnis-

stand der Syphilis-Serologie beweisend für eine stattgefundene Infektion mit *Treponema pallidum* (12, 16, 20, 21, 25, 26).

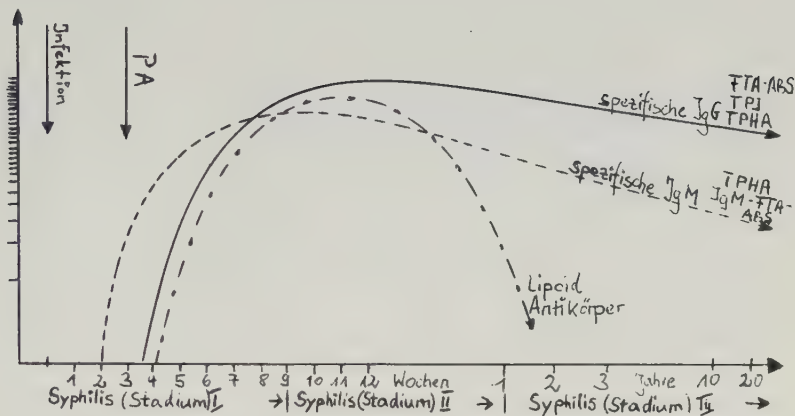
Zahlreiche Untersuchungen (13, 15, 23, 32) haben ergeben, daß die spezifischen Antikörper verschiedenen Globulinfraktionen im menschlichen Serum angehören. Die im Patientenserum bei Syphilis zu findenden Immunglobuline Ig M, Ig G, Ig A unterscheiden sich sowohl nach zeitlichem Auftreten wie nach ihrer biologischen Aktivität (16, 27). Ig M-Antikörper erscheinen vor den Ig G-Antikörpern (25, 33). Ig M und Ig A-Antikörper passieren die Placentaschranke kaum (16, 19, 33). Ig G durchdringt die Placentaschranke ungehindert.

Treponemale Ig M-Antikörper im Serum eines Neugeborenen bzw. Säuglings beweisen also eine syphilitische Infektion des Kindes (16, 19, 25).

Aufgrund immunologischer Untersuchungen ist bekannt, daß die Bildung von Ig M-Antikörpern die Anwesenheit des Antigens, in diesem Fall *Treponema pallidum*, voraussetzt (25). Reaktivität in den Seroreaktionen bei fehlenden treponemaspezifischen Ig M-Antikörpern läßt darauf schließen, daß die syphilitische Erkrankung ausreichend behandelt oder spontan geheilt ist (25).

Kombiniert man diese Erkenntnisse mit dem zeitlichen Auftreten positiver Ergebnisse der spezifischen Seroreaktionen (13, 16, 17, 24), so ergibt sich folgendes Bild:

Tabelle 3



Zeitliches Auftreten und Serumkonzentrationen der Antikörper bei Syphilis. - Nach Müller, F. (1977)

Erläuterung: PA = Primär-Affekt, Treponema pallidum ist im Reizserum nachweisbar. Syphilis II = Stadium der Frühlatenz, Syphilis III = Stadium der Spätlatenz

Ig M-Antikörper werden zuerst gebildet (25, 33). TPHA-Test und Ig M-FTA-ABS-Test liefern als erste Seroteste positive Ergebnisse (13, 16, 17, 20). Demnach weisen TPHA-Test und Ig M-FTA-ABS-Test im Serum vorhandene Ig M-Antikörper nach (25).

FTA-Test, FTA-ABS-Test und TPI-Test weisen hauptsächlich das Vorhandensein von Ig G-Antikörpern im Patientenserum nach (25). Da diese nach den Ig M-Globulinen im Serum auftreten, werden FTA-Test und TPI-Test nach TPHA-Test und Ig M-FTA-ABS-Test positiv (13, 17, 24). Die besprochenen Antikörper sind immunisierende Antikörper (11). Für die nicht-treponemalen Lipidantikörper gilt dies nicht.

1.1.4. Antikörper der nicht-treponemalen Lipoid-Reaktionen

Die Lipoid-Antikörper, Reagine, werden als letzte gebildet (25). Diese Reagine sind gegen Lipoid-Antigene gerichtete Antikörper (7, 25). Sie treten in einer Phase der syphilitischen Infektion auf, die durch stärkeren Zellzerfall gekennzeichnet ist (25).

Diese Lipoid-Antigene sind körpereigene Zerfallstoffe, die Reagine sind daher A u t o -Lipoid-Antikörper (7, 25). Diese Abbauprodukte besitzen Antigen-Verwandtschaft mit Abbauprodukten sowohl von anderen Erregern als auch von Zellen tierischer und pflanzlicher Herkunft (7). Das Auftreten von nicht-spezifisch positiven Befunden der Lipoid-Reaktionen im Verlauf von Krankheiten, die ebenfalls mit Zellzerfall einhergehen, wird somit verständlich.

1.2. Vorteil der Lipoid-Antikörper (Reagine)

Die Natur der Reagine bzw. des Lipoid-Antigens läßt darauf schließen, daß ihre Konzentration im Patientenserum im Verlauf einer syphilitischen Erkrankung unterschiedlich groß ist.

Im Gegensatz zu den immunisierenden Antikörpern der spezifischen Seroreaktionen sinkt die Menge der Reagine nach einer ausreichenden Antibiotika-Behandlung stärker (7, 20, 25). Nach Ausschaltung der Treponemen hört der Zellzerfall auf und damit auch der Reiz zur Reaginbildung. Daher eignen sich die Lipoid-Reaktionen auch besser zur Klärung der Behandlungsbedürftigkeit einer Syphilis (8, 16, 19, 20, 25).

1.3. Therapeutische und diagnostische Seroteste

Durch Titerbestimmungen von Antikörperkonzentrationen läßt sich mit den nicht-spezifischen Seroreaktionen der Rückgang der Reagine im Patientenserum nachweisen: Quantitative Bestimmung zur Kontrolle des Therapieerfolges (16, 20, 25). Dafür eignen sich der VDRL-Test (8, 20) und die WaR nach Kolmer (11) am besten.

Die Antikörper der spezifischen Seroteste bleiben oft noch Jahre nach erfolgreicher Therapie in hohen Serumkonzentrationen bestehen (16, 18, 20, 21, 25). Mit diesen Seroreaktionen läßt sich eine Syphilis-Infektion zwar eindeutig diagnostizieren, über die Notwendigkeit einer Behandlung sagen sie nichts aus (25). Hierüber geben jedoch wiederholte Titerbestimmungen mit einer quantitativ durchgeführten Lipoidreaktion Auskunft, wie VDRL-Test, MKR II: Titeranstieg, d.h. positive (reaktive) Befunde auch in hohen Verdünnungen zeigen Behandlungsbedürftigkeit an. Die hier gegebene Darstellung der beiden Gruppen der serologischen Syphilisdiagnostik hat die grundlegenden Unterschiede zwischen treponemalen und nicht-treponemalen Seroreaktionen gezeigt.

Diese grundsätzlichen Unterschiede erklären auch, daß die serologische Diagnostik der Syphilis für verschiedene Zwecke auch verschiedene Seroreaktionen verlangt.

Suchreaktionen:	RPRC-Test VDRL-Test TPHA-Test
Bestätigungsreaktionen:	FTA-ABS-Test TPI-Test
Therapeutische Seroreaktionen (quantitativ)	WaR (nach Kolmer) MKR II VDRL-Test

1.4. Falsch reaktive (falsch-positive) Ergebnisse

Man kennt Testergebnisse, die "biologisch aspezifisch reaktiv" = bar (20) sind, nicht nur bei den Lipoid-Reaktionen (11, 14), sondern auch bei den spezifischen Serotesten (5, 14, 24).

Falsch positive Reaktionen des FTA-Abs-Testes wurden bei Herpes zoster gefunden (5). Auch Diabetes mellitus und Lebererkrankungen können im FTA-Test zu falsch-positiven Befunden führen (24). Selbst der TPI-Test kann bei Lupus erythematoses, akuten Infektionskrankheiten, Kollagenosen (14) sowie bei Frambösie, Pinta und Bejel (16) nicht-spezifisch positive Ergebnisse zeigen. Schließlich sind auch beim TPHA-Test falsch-positive Testergebnisse beobachtet worden (17, 18), zum Beispiel bei Lepra oder Schwangerschaft (18).

Falsch reaktive Befunde in den Lipoid-Seroreaktionen (11, 14, 19) sind bekannt bei tropischen Treponematosen (Frambösie, Pinta), bei Erkrankungen mit hohem Gewebszerfall (19) oder mit stark erhöhten Serumglobulinen (11): akuter Malaria-Anfall, Lepra, Lebererkrankungen, Scharlach, Karzinosen, hochgradiger Tuberkulosen, eosinophiles Lungeninfiltrat.

In den letzten Wochen der Schwangerschaft können ebenfalls nicht-spezifisch positive Reaktionsergebnisse beobachtet werden (11).

1.5. Empfindlichkeit und Spezifität

Die Empfindlichkeit eines serologischen Testes auf Syphilis wird bestimmt zum einen von der Anzahl positiver Ergebnisse, die er bei syphilitischen Seren zeigt und die möglichst 100% erreichen sollte. Zum anderen wird die

Empfindlichkeit durch den Prozentsatz der falsch-negativen Ergebnisse eingeschränkt, die man erhält, wenn man die negativen Testbefunde in Bezug setzt zu den positiven Ergebnissen im TPI-Test (15, 16, 17, 20, 31).

1.5.1. Spezifische (treponemale) Seroreaktionen

Einige Untersuchungen (16, 18, 21) lassen erkennen, daß die spezifischen Seroreaktionen keine bemerkenswerten Unterschiede in Bezug auf Spezifität und Empfindlichkeit zeigen.

In anderen Untersuchungen (19, 20) wird ein abweichendes Urteil gegeben:

E m p f i n d l i c h k e i t . Der TPHA-Test ist die empfindlichste der treponemalen Seroreaktionen. Es folgen FTA-Abs-Test und TPI-Test.

S p e z i f i t ä t . Diese Eigenschaft eines Serotestes spiegelt sich in der Zahl falsch-positiver Ergebnisse, denen negative Befunde des TPI-Testes gegenüberstehen (15, 16, 19, 20). Der TPI-Test gilt wegen der Spezifität der immobilisierenden Antikörper noch immer als letztlich bestätigende Seroreaktion (16). TPHA-Test, FTA-Abs-Test und TPI-Test sind nahezu gleichermaßen spezifisch (15, 17, 18, 20). Mit bis zu 2,7% zeigt der FTA-Test die meisten unspezifisch (falsch) positiven Ergebnisse der spezifischen (treponemalen) Tests (27).

1.5.2. Nicht-spezifische (nicht-treponemale) Seroreaktionen

Bei den Lipid-Seroreaktionen hat sich gezeigt, daß sich Empfindlichkeit und Spezifität umgekehrt proportional

zueinander verhalten (11, 13, 31). Empfindlichere Lipoid-Reaktionen sind weniger spezifisch; spezifischere Lipoid-Reaktionen sind weniger empfindlich.

E m p f i n d l i c h k e i t . Sie stellt sich bei den nicht-spezifischen Seroreaktionen wie folgt dar (27): Die Original WaR zeigt nur in 32% reaktive Befunde. Modifiziert nach Kolmer und mit Cardiolipin als Antigen kann die Empfindlichkeit auf 60% erhöht werden. Die MKR II ist nicht so empfindlich wie der VDRL-Test, der eine Empfindlichkeit von 90 - 95% erreicht. Obwohl die Pallida-Reaktion als Protein-Reaktion eine gruppenspezifische ist, erzielt sie nur eine Empfindlichkeit von 80%, selbst in der Technik nach Kolmer.

Die Quote falsch areaktiver Befunde der nicht-spezifischen Seroreaktionen schwankt zwischen 0,05% und 2,7% (13, 31).

S p e z i f i t ä t . Entsprechend der Aussage über das Verhältnis zwischen Empfindlichkeit und Spezifität muß sich bei Betrachtung dieser Eigenschaft eine umgekehrte Reihenfolge ergeben: tatsächlich zeigen Pallida-Reaktion und Cardiolipin KBR die niedrigsten Werte an nicht-spezifisch reaktiven Befunden (31), gefolgt von MKR II (14) und VDRL (14, 31).

1.6. Beschreibung der Prinzipien der Seroreaktionen

1.6.1. Die spezifischen Seroreaktionen

TPI (Treponema pallidum - Immobilisations) - Test

Dieser Test wurde von Nelson und Mayer 1949 eingeführt (29). Seine Durchführung bedingt lebende Treponemen. Diese sind pathogene Treponemen vom Stamm Nichols. Sie werden in Kaninchen-Hoden "gezüchtet". Die aus den Hodensyphilomen gewonnenen Treponemen werden in ein Basalmedium (29) übertragen. Darin bleiben die Syphiliserreger unter Stickstoff-Atmosphäre einige Zeit bewegungsfähig.

Werden die im Basalmedium beweglichen Treponemen mit hitzeinaktiviertem Patientenserum gemischt, das immobilisierende Antikörper enthält, so lagern sich letztere an die Treponemen und bewirken deren Unbeweglichkeit. Unter dem Mikroskop wird der Prozentsatz der immobilisierten Treponemen ausgezählt. Sind mehr als 50 - 60% der Syphiliserreger unbeweglich, ist der Test positiv.

Bei Seren von antibiotisch vorbehandelten Patienten ist die Aussagekraft des TPI-Testes eingeschränkt (16, 20), da treponemozide Antibiotika-Reste im Serum eine Bewegungslosigkeit der Treponemen hervorrufen können. Das Vorhandensein von Immobilisinen im Serum ist dann nicht nachweisbar.

Diesen Nachteil besitzen die übrigen treponemaspezifischen Seroteste nicht, da sie a b g e t ö t e t e , pathogene Treponemen (Stamm Nichols) verwenden.

FTA (Fluoreszenz - Treponema pallidum - Antikörper) - Test

Deacon und Mitarbeiter haben 1957 diesen Test erstmals beschrieben (6). Mit dem FTA-Test werden treponemaspezifische Antikörper nachgewiesen.

Patientenserum und ein Lysat aus einer syphilitischen Kani-
nchenorchitis werden gemischt. Zugesezt wird noch ein
Konjugat (20). Das ist Serum von Kaninchen, das gegen
menschliche Globuline gerichtete Antikörper enthält.
Diese Antikörper werden mit dem Fluoreszenzfarbstoff
Fluoresceinisothiozyanat chemisch markiert (20). Sind im
Untersuchungsserum treponemale Antikörper enthalten, dann
lagern sich diese an die Test-Treponemen an. Die fluoreszie-
renden Antihumanglobulin-Antikörper werden an die trepone-
menfixierten Antikörper des Patientensersums gebunden. Die-
ser Komplex ist unter dem Fluoreszenz-Mikroskop sichtbar.

Der FTA-Test ist weniger spezifisch als der TPI-Test (20).
Im menschlichen Serum vorhandene gruppenspezifische Pro-
teinantikörper können ein falsch positives Ergebnis lie-
fern (20). Der von Hunter und Mitarbeiter (9) entwickelte
FTA-ABS-Test schaltet diese Reaktion mit Protein-Antikör-
pern aus.

FTA-ABS (Absorptions) - Test

Im Prinzip ist er dem FTA-Test gleich. Nur wird das Pa-
tientenserum vor Zugabe des Treponemen-Lysates mit Absorbing-
Diluent vermischt (9, 20, 21), das Reiter-Treponemen ent-
hält. Damit werden die gruppenspezifischen Protein-Anti-
körper durch Immunabsorption entfernt. Der FTA-ABS-Test
ist demnach ebenfalls spezifisch auf *Treponema pallidum*.

Der FTA- bzw. FTA-ABS-Test wird mit Antikörpern angestellt,
die gegen menschliches Globulin gerichtet sind. Durch Sen-
sibilisierung der Kaninchen gegen bestimmte Humanglobuline
(Ig G, Ig M, Ig A) läßt sich bestimmen, zu welcher Klasse
der Immunglobuline der treponemale Antikörper im Patien-
tenserum gehört (20). Anhand des nachgewiesenen Immunglobu-
lins läßt sich bei Neugeborenen ermitteln, ob die Infektion

schon vor der Geburt bestanden hat, während oder erst danach erfolgt ist. Ig G-Antikörper passieren die Placenta, Ig M-Antikörper nicht (33).

Letztere sind zu groß dazu. Neugeborene mit reaktiven Seren, die Ig M-Antikörper aufweisen, sind erkrankt, da diese Immunglobuline vom Neugeborenen selbst gebildet worden sind (20).

TPHA (Treponema pallidum-Hämagglutinations) - Test

Mit dieser jüngsten treponemaspezifischen Seroreaktion auf Syphilis werden agglutinierende Antikörper im Patientenserum nachgewiesen. Rathlev (38) hat 1965 erstmals über diesen Test berichtet. Es werden ebenfalls pathogene, abgetötete Treponemen vom Stamm Nichols verwendet. Die aus einer syphilitischen Orchitis gewonnenen, ultraschall-behandelten Treponemen werden an tannierte Hammelerythrozyten gebunden. Sind im Patientenserum agglutinierende Antikörper vorhanden, so erfolgt Agglutination von Treponema-Erythrocyten und Antikörper.

Der Zusatz von Absorbing Diluent erhöht die Spezifität. Gruppenspezifische Proteinantikörper im Patientenserum werden an der Reaktion mit den mit Treponema pallidum beladenen Erythrocyten gehindert (21). Die im Absorbing Diluent enthaltenen Reiter-Treponemen-Fraktionen binden die entsprechenden gruppenspezifischen Antikörper, so daß nur die agglutinierenden Antikörper, die ausschließlich gegen Treponema pallidum gerichtet sind, die Nachweis-Reaktion eingehen können. Außerdem werden im Absorbing Diluent unspezifische, heterophile Hämagglutinine gebunden, so daß nur die treponema-spezifischen Hämagglutinine im Untersuchungsserum reagieren können (20, 21).

Pallida-Reaktion

Bei diesem treponemalen Test finden Reiter-Treponemen als Nachweis-Antigen Verwendung. Damit werden gruppen-spezifische Treponema-Antikörper nachgewiesen, die für Treponema pallidum nicht spezifisch sind. Dies ist auch daran zu erkennen, daß Reiter-Treponemen bei FTA-Abs-Test und TPHA-Test im Absorbing-Diluent dazu benützt werden, unspezifische Gruppenproteine auszuschalten (20, 21).

Die Treponema-Antikörper-Verbindung wird mittels Komplementverbrauch nachgewiesen. Die Pallida-Reaktion oder besser Spirochätales-Eiweiß-Reaktion (SER) ist eine Komplementbindungsreaktion (KBR) (16).

Eine Mittelstellung zwischen den treponemalen und den nicht-treponemalen Reaktionen nimmt die Pallida-Reaktion ein, wie aus dem Folgenden ersichtlich wird.

1.6.2. Die nicht-spezifischen (nicht-treponemalen) sogenannten klassischen Seroreaktionen

Diese Seroreaktionen verwenden als Antigen Lipoidverbindungen. Daher können die nachgewiesenen Antikörper, Reagine, für Treponema pallidum nicht spezifisch sein.

Aus der Vielzahl der nicht-spezifischen Seroreaktionen seien beispielhaft dargestellt: Die Wassermann-Reaktion (WaR) als die älteste Seroreaktion (19), auch heute noch nach über 70 Jahren, wenn auch verbessert, im Gebrauch; die Meinicke Klärungsreaktion II (MKR II) und der Veneral Disease-Research-Laboratory-Test (VDRL-Test).

Diese drei genannten Seroteste auf Syphilis repräsentieren gleichzeitig eine zweckmäßige Unterteilung der traditionellen Syphilis-Serologie (20):

Komplementbindungsreaktion	(WaR)
Flockungs/Trübungs-Reaktion	(MKR II)
Objektträger-Teste	(VDRL-Test)

Komplementbindungsreaktionen

Diese Reaktionen, zum Beispiel WaR, beruhen auf dem Prinzip, daß die Reaktion Antikörper - Antigen Komplement verbraucht. Dieser Komplementverbrauch muß nachgewiesen werden. Dazu wird ein Indikatorsystem benützt: Hammelerythrocyten und gegen diese sensibilisiertes Kaninchen-Serum. Das Komplement im Untersuchungsserum wird durch Erhitzen auf 56° C inaktiviert und statt dessen Meerschweinchenkomplement in bestimmter Menge zugesetzt. Als Antigen bei dieser Reaktion dient ein alkoholischer Auszug konnatal-syphilitischer Leber oder Rinderherzen (Cardiolipin). Werden Antigen, inaktiviertes Serum, Meerschweinchen-Komplement und Indikatorsystem in genau dosierten Mengen vermischt, hämolysieren die Erythrocyten des Indikatorsystems, wenn die Reaktion Antikörper - Antigen nicht stattgefunden hat, also kein Komplement verbraucht worden ist.

Die Flockungs- bzw. Trübungs-Reaktionen und auch die Objektträger-Teste können auf das hämolytische Indikatorsystem verzichten. Bei ihnen wird die Antigen - Antikörper - Reaktion durch Verstärkung des Antigens sichtbar gemacht (16).

Flockungsreaktionen

Der Organextrakt wird bei der MKR II durch Zusatz von Lipoiden verstärkt. Die Reaktion des Antigens mit dem Antikörper ist makroskopisch sichtbar (15).

Objektträger-Teste

Ein Vertreter dieser Gruppe ist der VDRL-Test, 1946 von Harris Rosenberg und Riedel am Veneral-Disease-Research-Laboratory entwickelt (11). Diese Sero-Reaktion wird auf eigenen Objektträgern vorgenommen. Testantigen ist Cardiolipin, das mit Cholesterin und Lecithin verstärkt ist (11, 16). Das Reaktionsergebnis, bei syphilitischen Seren tritt ein Niederschlag verklumpter Antigen - Antikörper - Komplexe ein, ist unter dem Mikroskop gut sichtbar. Sämtliche notwendigen Reagenzien sind im Handel erhältlich.

Tabelle 2

Nicht-spezifische (nicht-treponemale) Seroreaktionen mit Lipoid-Antigen

Makro- Teste	Komplementbindungsreaktionen (KBR) (Original)-WaR, Kolmer Flockungsreaktionen Kahn: Trübungsreaktion (KR) Meinicke: Klärungsreaktion (MKR) Müller: Ballungsreaktion (MBR) Objektträgerteste Rapid-Plasma-Reagin-Card-Test (RPRC-Test) Treponipol-Test
Mikro- Teste	Cardiolipin-Mikroflockungsreaktion (VDRL-Test) Mikro Meinicke Flockungsreaktion (Cheviak)

2. Schnell- und Suchteste (Screening Tests) auf Syphilis

2.1. Definition

Schnellteste liefern das Ergebnis kurzfristig und ohne großen Aufwand an Material und Zeit. Das spart Kosten und verringert auch technische Fehlerquellen, da das Personal schnell einzuarbeiten ist,

Ein Schnelltest muß folgenden Forderungen genügen:

Durchführung

Das Untersuchungsmaterial soll schnell zur Verfügung stehen und möglichst wenig Vorbehandlung benötigen. Die Technik des Verfahrens soll nicht aufwendig sein und wenige Schritte umfassen.

Antigen

Ein Schnelltest stellt aber auch an das Antigen bestimmte Forderungen:

Es soll, wenn im Handel nicht erhältlich, einfach herzustellen sein und auch längere Zeit gelagert werden können. Frisch hergestelltes und gelagertes Antigen soll in der Wirksamkeit keine Unterschiede aufweisen.

Die Ergebnisse mehrerer Tests dürfen nicht davon abhängen, daß immer ein und dieselbe Person die Tests anstellt.

Die Forderung an das Antigen lautet somit: haltbar (stabil) und standardisierbar muß es sein.

Die bisher besprochenen Seroreaktionen, ob die spezifischen (treponemalen) oder die nicht-spezifischen (nicht-treponemalen) benötigen mehrere Stunden bis eineinhalb Tage, ehe das Ergebnis vorliegt (siehe Tabelle 1).

Solange der Patient in der Klinik stationär behandelt wird, ist die Zeit bis zum Vorliegen des Befundes zweitrangig. Die Therapie ist kaum gefährdet und eine weitere Verbreitung unwahrscheinlich. Anders ist die Situation beim ambulanten Patienten, der ja zwecks Therapie erneut einbestellt werden muß. Außerdem ist festzustellen, daß die Syphilismorbidität wieder zunimmt (1, 2). Die derzeitige Antibiotikaverwendung, die neuzeitlichen Reisegewohnheiten und ein verändertes sexuelles Verhalten haben neue Faktoren in die Epidemiologie der Syphilis eingebracht: Die klinische Diagnose des syphilitischen Erscheinungsbildes ist erschwert. Schnellere Verbreitung der Syphilis über größere Entfernungen und auf zahlreiche Personen ist möglich geworden, ehe die Diagnose gestellt wird. Die Kontaktperson ist gelegentlich nicht mit Bestimmtheit zu ermitteln und oft auch nicht in die Therapie mit einzubeziehen.

Diese veränderte Situation zeigt die Notwendigkeit für Schnellteste auf Syphilis, die auch ohne serologisches Labor durchzuführen sind.

Die anfangs beschriebene Einteilung der Seroreaktionen nach Art der Antigene bzw. Antikörper vermißte die Antikörper (Antigene) der Lipoid-Reaktionen. Vervollständigt stellt sich die Einteilung so dar:

1. typenspezifische Antikörper, gerichtet gegen Antigene vom Lipoid-Typ, also die Lipoid-Antikörper (Reagine)
2. gruppenspezifische Antikörper, gerichtet gegen die Protein-Gruppe der *Treponema pallidum*; Protein-Antikörper, wie sie mit der Pallida (Reiter-Treponemen-Protein)-Reaktion nachgewiesen werden.

3. differente monospezifische Antikörper, die Immobilisine (TPI-Test), Agglutinine (TPHA-Test) und die spezifischen Antikörper des FTA-Testes und FTA-ABS-Testes.

Es ist aber auch eine Systematik möglich, der die Wertigkeit der Seroteste zugrunde liegt:

1. Such/Schnellteste (Cheviak-Test, Treponipol-Test, RPRC-Test)
2. nicht-spezifische (nicht-treponemale) Seroreaktionen (WaR, MKR II, VDRL-Test)
3. spezifische (treponemale) Seroreaktionen (FTA-Test, FTA-ABS-Test, TPHA-Test, TPI-Test).

2.2. Cheviak- und Treponipol-Test

Bereits 1932 wurde von dem Spanier C h e v i a k (3) ein Schnelltest auf Syphilis beschrieben. Dieser Test zeichnet sich gegenüber den damals gebräuchlichen Seroreaktionen, wie WaR und MKR, dadurch aus, daß er mit nur einem Tropfen Blut durchgeführt wurde.

Prinzip

Auf einem Objektträger wird ein Tropfen angetrocknetes, zuvor durch Rühren defibriniertes Blut mit einer Lösung aus 3,5% Kochsalz und 0,03% Soda verflüssigt. Das nunmehr lackartige Blut wird auf einen zweiten Objektträger gebracht und dort mit einem Tropfen verdünnten Meinicke-Reaktion-Extrakt vermischt. Der MR-Extrakt wird mit der bereits erwähnten Salzlösung im Verhältnis 1:10 versetzt (4).

Nach Rotieren und einem halbstündigen Aufenthalt in der feuchten Kammer wird das Reaktionsergebnis unter dem Mikroskop abgelesen: Schwarze, verschieden große Flocken oder Schollen im abgedunkelten Sichtfeld zeigen eine syphilis-positive Reaktion an (3, 4).

Feine, braune, sehr bewegliche Körnchen sind dagegen bei negativen Ergebnissen zu sehen (3, 4).

Die Empfindlichkeit und Spezifität dieses Schnelltestes auf Syphilis entsprechen jenen der Lipoid-Reaktionen, wie sie damals erzielt wurden (3, 4).

Bei dem von Heitmann (8) untersuchten TREPONIPOL-Test wird die Antigen-Antikörper-Reaktion mittels Latexpartikeln makroskopisch sichtbar gemacht. Die Latexkörnchen sind von mittlerer Teilchengröße (ca. 960 Å) und werden in einem Spezialverfahren mit Antigen beladen.

Prinzip

Auf einem Objektträger (schwarze Glasplatte) wird ein Tropfen aktives Serum mit einem Tropfen Treponipol-Reagenz vermischt (8). Die Glasplatte wird nun hin und her bewegt. Sind im Serum Reagine vorhanden, dann zeigt sich die Reaktion von Antigen und Antikörper an einer Ausflockung, die bereits nach einer Minute einsetzen kann. Wenn nach 10 Minuten noch keine Flockung zu beobachten ist, dann enthält das Serum keine Reagine (8).

An Empfindlichkeit und Spezifität erreicht der Treponipol-Test nahezu die klassischen Seroreaktionen (8).

Eine Beurteilung der Befunde der beiden Schnellteste ist nicht immer einfach (11). Die Antigen-Antikörper-Reaktion ist am deutlichsten, wenn die Reaktionspartner in nahezu gleichen Mengen vorhanden sind (8). Ein zahlenmäßiges Überwiegen eines der Reaktionsteilnehmer kann das Ergebnis verfälschen (8).

So zeigen beide Tests doch eine beträchtliche Zahl an nicht-spezifisch reaktiven Ergebnissen (11, 28) und eine etwas geringere Häufigkeit an falsch areaktiven Befunden (28).

Reaktive Befunde sind daher nicht spezifisch für Syphilis und bedürfen weiterer Abklärung. Areaktive Ergebnisse schließen eine Infektion mit *Treponema pallidum* nicht aus.

Ebenso wie Cheviak- und Treponopol-Test ist auch der nachstehend beschriebene Schnelltest auf Syphilis ein Objektträger-Test.

2.3. Der RPRC-Test

Ein weiterer Schnelltest ist der von Portnoy et al. 1957 in die Syphilis-Serologie eingeführte *R a p i d - P l a s m a - R e a g i n* (RPR)-Test (38).

Wert und Stellung dieses Schnelltestes in der modernen Serodiagnostik auf Syphilis sollen dargestellt werden. Zunächst sei ein kurzer Rückblick auf die Entwicklung bzw. seither eingebrachte Verbesserungen gegeben. Anschließend und vor der eigenen Stellungnahme werden Beurteilungen aus der Literatur über diesen Syphilis-Schnelltest vorgestellt.

2.3.1. Entwicklung

Der Rapid-Plasma-Reagin (RPR)-Test war entwickelt worden, damit die Diagnose einer Syphilis schneller gestellt und eine Behandlung rascher erfolgen konnte als dies mit den üblichen Serotesten möglich war (36). Außerdem sollte ein Test verfügbar sein, der auch in Gegenden eingesetzt

werden kann, wo moderne Laboreinrichtungen und zeitsparende Transportmöglichkeiten fehlen (36).

Portnoy, Garson und Smith haben 1957 einen Schnelltest inauguriert, mit dem die Reagine im Plasma nachgewiesen werden (38). Plasma ist einfach zu gewinnen (36). Deshalb ist der RPR-Test schnell zu erstellen und auch für Reihenuntersuchungen vorzüglich geeignet (36).

Prinzip

Die meisten der klassischen, nicht spezifischen Seroreaktionen verlangen, daß das Untersuchungsserum erhitzt wird. Zum einen wird damit das serumeigene Komplement inaktiviert. Das ist eine Voraussetzung zur Durchführung der komplementbindungsreaktionen. Zum anderen wird damit auch eine ausreichende Empfindlichkeit erreicht (36). Diese wird beim RPRC-Test dadurch erzielt, daß der Antigen-Lösung Cholin-Chlorid zugesetzt wird. Damit werden thermolabile Substanzen im Untersuchungsserum gehindert, hemmend auf die Reaktion von Antigen und Antikörper einzuwirken (36). Mikrokristalline Kohleteilchen machen durch Ko-Agglutination an den Antigen-Antikörper-Komplex das Ergebnis makroskopisch sichtbar (37).

Methode

Ursprünglich wurde der Test mit Blutplasma angestellt. Das sparte die Zeit des Zentrifugierens zur Serumgewinnung. 3 Tropfen Nativblut aus der Fingerbeere wurden auf eine mit gerinnungshemmender Substanz beschichtete Karte (collection slide) getropft, wo sich das Plasma abscheidet (36).

Fehlermöglichkeit

Bei dieser Methode kann sich eine Fehlerquelle dadurch einschleichen, daß aus den 3 Tropfen Nativblut nicht genügend Plasma gewonnen wird (28). Diese Fehlerquelle wird ausgeschlossen, wenn man Serum statt Plasma verwendet (28).

2.3.2. Technische Neuerungen

Abgesehen von dem bereits erwähnten Ersatz des Plasma durch Serum erfuhr der RPR-Test eine weitere Verbesserung durch Verwendung spezieller Testkarten - Circle Cards (37). Mit einer Testkarte können in einem Arbeitsgang bis zu 10 Seren untersucht werden. Ebenso läßt sich aber auch eine quantitative Bestimmung durchführen (35).

RPR-Test-Antigen

Die anfangs verwendete Antigenlösung des VDRL-Testes hatte sich in getrocknetem Zustand als nicht genügend haltbar erwiesen (37) und ist durch das RPR-Antigen ersetzt worden (37). Dieses besteht aus einer Lösung (37) von Antigen, verschiedenen Salzen, mikrokristalliner Kohle und destilliertem Wasser in bestimmten Mengenverhältnissen. Diese Antigenlösung ist zusammen mit den übrigen Testmaterialien im Handel erhältlich (10) und besteht aus (10):

Antigen: Cardiolipin	0,003%	Salzen: EDTA	0,1 M
Lecithin	0,02-0,022%	Na_2HPO_4	0,1 M
Cholesterin	0,09%	KH_2PO_4	0,1 M
		Merthiolat	0,1%

sowie: 10% Cholin-Chlorid-Lösung 40%ig
0,01875% mikrokristalliner Holzkohle
destilliertes Wasser

Zeitlicher Aufwand

Die Zeit, die ein einzelner Test von Blutentnahme bis zum Ablesen des Reaktionsergebnisses beansprucht, beträgt maximal 30 Minuten.

Das Antigen ist als fertig zubereitete Lösung im Handel erhältlich. Sie wird dem Test-kit (10) entnommen und kann nach gründlichem Schütteln sofort auf die Diagnosekarte getropft werden. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, steht der RPRC-Test an erster Stelle, was geringen zeitlichen und apparativen Aufwand betrifft. Allein damit ist die Überlegenheit noch nicht begründet. Er muß bezüglich Empfindlichkeit und Spezifität den anderen klassischen Serotesten zumindest gleichrangig sein.

Hierzu bringt der nächste Abschnitt eine Übersicht über Beurteilungen aus Untersuchungen amerikanischer und deutscher Autoren.

2.3.3. Beurteilung des RPRC-Testes in der Literatur

In amerikanischen Veröffentlichungen wurde der hier zu untersuchende Schnelltest innerhalb der Gruppe der nicht-spezifischen Seroreaktionen vorwiegend mit dem VDRL-Test verglichen, da dieser in den USA die meist gebrauchte und nach Ansicht der amerikanischen Autoren auch eine sehr empfindliche Lipoidreaktion auf Syphilis ist (37, 40, 41, 43). Nicht nur in beiden Testen differierende Ergebnisse wurden mittels treponemaspezifischem Serotest über-

prüft, sondern es wurden auch die Ergebnisse, ob reaktiv oder areaktiv, einem treponemalen Test (FTA-ABS-Test) gegenübergestellt. In den Beurteilungen wird der RPRC-Test als ein Schnelltest bzw. Suchtest dargestellt, der in seiner Spezifität dem VDRL-Test mindestens gleichwertig ist und in seiner Empfindlichkeit überlegen sein dürfte.

So überprüfte Reed in einer Untersuchung Seren, die im RPRC-Test reaktiv und im VDRL-Test areaktiv waren, mittels FTA-ABS-Test und entdeckte in 25% eine bis dahin unbekannte Syphilis (41). Nach Extrapolation dieses Prozentsatzes auf die Zahl der jährlich in den USA durchgeführten serologischen Syphilis-Teste errechnete er, daß bei alleiniger Verwendung des VDRL-Testes als Suchtest ca. 23 000 Syphiliserkrankungen unerkannt blieben (41). Da eine umgekehrte Untersuchung über den RPRC-Test noch nicht durchgeführt worden ist, darf dieses Ergebnis nur mit Einschränkung dem RPRC-Test zugute gehalten werden. Immerhin ist entsprechend den Erfahrungen von amerikanischen Autoren (41) mit dem RPRC-Test nicht mit einer so großen Dunkelziffer zu rechnen.

In einer Studie zur Standardisierbarkeit stellte ebenfalls Reed (40) eine Überlegenheit des RPRC-Testes fest. Dazu wurden jeweils 5 Paar Seren niedriger Titer im VDRL-Test an verschiedene Laboratorien verschickt. Labors, die den VDRL-Test durchführten, zeigten in 34,8% unterschiedliche Ergebnisse (40), hingegen wichen Labors, die den RPRC-Test anwendeten, nur in 14% ihrer Ergebnisse voneinander ab. Mit diesem Wert liegt der RPRC-Test weit vor dem VDRL-Test, in Bezug auf dieses für einen Schnelltest wichtige Kriterium.

Zusammenfassend erklären diese amerikanischen Autoren, daß der RPRC-Test dem VDRL-Test als Suchtest vorzuziehen sei, da er schneller anzustellen ist, außerdem empfindlicher und mindestens ebenso spezifisch wie der VDRL-Test. Zudem ist sein Antigen stabiler und besser zu standardisieren.

Deutsche Autoren haben ebenfalls über ihre Erfahrungen mit dem RPRC-Test berichtet (23, 28, 31, 34). Meyer-Rohn (23) ermittelt für den RPRC-Test im Vergleich mit den nichtspezifischen Seroreaktionen und dem FTA-200-Test eine nicht-spezifisch reaktive Quote von 3,6%, die noch tragbar sei. Somit ist der RPRC-Test eine brauchbare Suchreaktion.

Eine bessere Beurteilung gibt Müller (28), der eine 100%-ige Übereinstimmung der Resultate des RPRC-Testes mit denen der Wassermann- und Begleitreaktionen ermittelt hat. Damit stellt sich diesem Autor der RPRC-Test als ausgezeichneter Such- und Schnelltest auf Syphilis dar.

Mit dieser Qualifikation deckt sich auch die Aussage Petzolds, der in "Lues - Diagnose und Verlaufskontrolle" (34) den RPRC-Test als besonders bewährten Schnell- und Suchtest anerkennt.

Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse von RPRC-Test und positivem TPI-Test ermittelt Nolting (31) für den Schnelltest einen Prozentsatz von 2,7% falsch areaktiver Ergebnisse. In einer früheren Untersuchung (32), die 500 Seren ebenfalls dem TPI-Test gegenüberstellt, erbrachte der RPRC-Test 2% falsch areaktive und 4% nicht-spezifisch reaktive Resultate. Auch dieser Autor empfiehlt den RPRC-Test wegen seiner hohen Empfindlichkeit und Spezifität (32).

In diesen aufgeführten Literaturbeispielen wird der RPRC-Test auf Syphilis recht vorteilhaft bewertet und als bewährter Suchtest empfohlen. Dazu erscheint er gerade wegen seiner hohen Spezifität und Empfindlichkeit besonders geeignet.

Im folgenden zweiten Teil dieser Arbeit wird anhand eigener serologischer Untersuchungen die literarisch dargestellte Qualifikation des RPRC-Schnelltestes überprüft. Mit den so gewonnenen Ergebnissen werden schließlich Wert und Stellung in der modernen Syphilis-Serologie beurteilt.

II. Der RPRC - Test in eigener Erfahrung

Die serologische Untersuchung des RPRC-Testes wurde im serologischen Labor der Dermatologischen Universitätsklinik München vorgenommen.

1. Das Untersuchungsmaterial

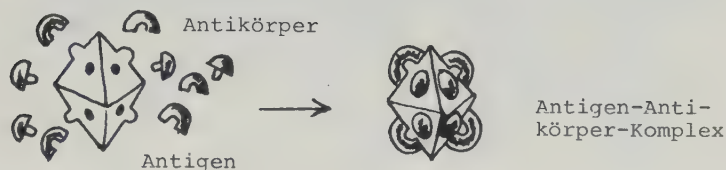
Die zur vorliegenden Arbeit verwendeten Seren entstammen dem täglich anfallenden serologischen Untersuchungsmaterial. Sie wurden nicht ausgewählt. Somit rekrutieren sich diese Seren aus klinischer Routineuntersuchung, klinischer Ambulanz und aus von auswärts eingesandten Proben.

Die verwendete Antigenlösung wurde über den Großhandel vom Hersteller (10) bezogen. Zusammen mit den Testkarten, den markierten Glaskapillaren und den Holzstäbchen zum Verrühren ist sie im "Test-kit" enthalten.

2. Prinzip und Methode

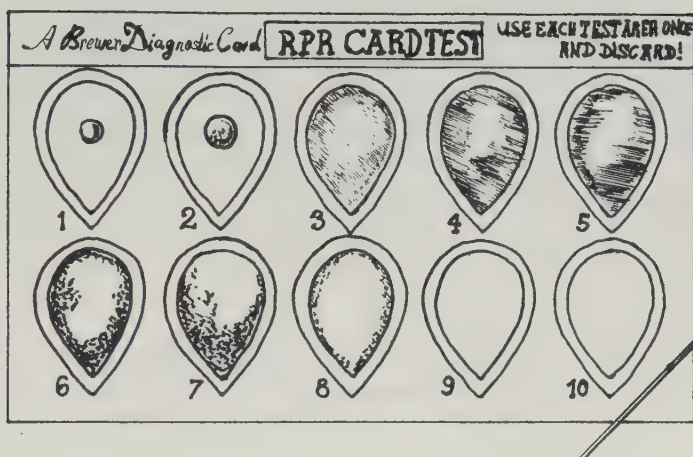
Die Antigenlösung dieses Such- und Schnelltests enthält neben dem Cardiolipin-Antigen, womit wie bereits mehrfach erwähnt, die Reagine im syphilitischen Serum nachgewiesen werden, und puffernden Salzen noch Cholin-Chlorid zur Inaktivierung thermolabiler, die Reaktion Antigen - Antikörper hemmender Substanzen. Außerdem sind noch Kohlepartikel hinzugesetzt, die in ihrer Teilchengröße so gewählt wurden, daß bei reaktiven Seren eine makroskopisch sichtbare Flockung eintritt. Fehlen Reagine im Probandenserum, kommt es also nicht zur Bildung des Komplexes Antigen - Antikörper, so bleibt die Mischung aus Antigen und Serum homogen hellgrau getrübt (siehe auch: Graphische Darstellung einer Testkarte).

Antigen-Antikörper - Darstellung der Reaktion



Zur Serumgewinnung wurde das venös entnommene Blut nach abgelaufener Gerinnung bei 3 000 U/min. 5 Minuten lang zentrifugiert; anschließend das Serum in ein Reagenzglas geschüttet und nach Entnahme der benötigten Mengen für RPRC-Test und MKR II im Wasserbad bei ca. 56° C zur Inaktivierung 30 Minuten gelagert.

Die Kapillare des Test-kits wird bis zur Markierung mit Serum gefüllt; hierzu dient ein kleiner Gummiball, der an einem Ende des Glasröhrchens aufgesetzt wird. Anschließend wird durch Zusammenpressen dieses Gummiballes der Inhalt der Kapillare in freiem Fall auf die Mitte eines Kreises der Testkarte getropft. Genauso wird mit der Antigenlösung verfahren; nur wird von dieser ein Tropfen nach vorangehendem Schütteln direkt aus dem Plastikfläschchen hinzugefügt. Anschließend werden mit einem der mitgelieferten Holzstäbchen beide Tropfen gemischt und über die Kreisfläche verteilt. Danach wird die Karte mit der Hand rotiert. Nach genau 4 Minuten wird das Ergebnis abgelesen. Bei reaktiven Seren beginnt die Flockung am Rand und schreitet zur Mitte fort. Schwach reaktive Seren zeigen nur einen Flockungssaum, reaktive Seren ergeben eine über die gesamte Kreisfläche verteilte Flockung.



Graphische Darstellung einer Circle-Testkarte der Firma Hynson, Westcott & Dunning, gezeichnet nach Original-Befunden dieser Untersuchung -

- obere Reihe: links außen = Serumtropfen im Testfeld
 zweites Feld von links = Serumtropfen und 1 Tropfen der Antigenlösung
 mittleres Feld = Serum und Antigen sind vermischt
 die beiden rechten Testfelder zeigen areaktive Befunde nach 4 Minuten Rotation mit der Hand.
- untere Reihe: die beiden linken Testfelder zeigen reaktive Ergebnisse
 im mittleren Feld ist die Reaktion schwächer ausgefallen
 die beiden rechten Felder sind ungebraucht.

Über der rechten unteren Ecke liegt eine Kapillare, mit der das Untersuchungsserum in dosierter Menge auf die Testfelder getropft wird.

Die experimentelle Untersuchung des RPRC-Testes zog sich über einen längeren Zeitpunkt als ursprünglich vorgesehen hin. Währenddessen war in der routinemäßigen Testbatterie die Pallida-Reaktion, da sie sich als zu wenig spezifisch erwiesen hatte, herausgenommen und durch den treponemaspezifischen TPHA-Test ersetzt worden. Außerdem werden mit diesem Test, wie aus Publikationen zu erfahren ist (17), signifikant mehr Seren entdeckt als mit dem VDRL-Test.

Durch diese Änderung in der Routinetestung teilen sich die für diese Untersuchung bearbeiteten Seren, es sind 358, in zwei Gruppen:

- Gruppe I - zu 122 Seren ohne treponemaspezifischen Routine-Test
- Gruppe II - zu 236 Seren mit treponemaspezifischem Routine-Test.

3. Auswertung

Von den Seren in Gruppe I stammen 62 von nicht an Syphilis erkrankten und 60 von an Syphilis erkrankten Personen. Diese 60 Seren teilen sich auf in 37 behandelte, 20 unbehandelte und 3 Fälle von Lues connata.

Die Reaktivität des RPRC-Testes zeigt folgendes Bild: Von den 60 luischen Seren gab der RPRC-Test bei 50 einen reaktiven Befund; bei 10 Seren zeigte er areaktiv an (Tabelle 4). Nur der VDRL-Test wies mit 6 areaktiven Ergebnissen einen besseren Wert auf. Da es sich bei diesen 10 "falsch areaktiven" Resultaten des RPRC-Testes nicht um Seren von unbehandelten Syphilis-Fällen handelte (siehe Tabelle 5), ist die Qualifikation dieser Befunde des RPRC-

Testes als "falsch areaktiv" mit Vorsicht zu stellen. Anhand dieser Unstimmigkeit mit dem VDRL-Test auf eine geringere Empfindlichkeit des RPRC-Testes zu schließen, wäre voreilig.

Tabelle 4

Verhalten der nicht-spezifischen Seroreaktionen bei luischen Seren

Lues	Reaktive Seren				
	RPRC	WaR	MKR II	VDRL	SER
60	50	46	48	54	48
Areaktive Seren					
	10	13	12	6	11
Summe	60	59*	60	60	59*

* Bei WaR und SER sind je ein Serum mit Eigenhemmung zu addieren

In Tabelle 5 sind die reaktiven Testergebnisse aufgeschlüsselt nach Art der syphilitischen Seren. Von den 37 Seren behandelter Syphilis-Patienten zeigt der RPRC-Test bei 10 Seren areaktiv an. Jedoch bei den Seren der unbehandelten Syphilis-Patienten weist der RPRC-Test in allen Fällen reaktive Befunde auf, ebenso der VDRL-Test. Die anderen Lipoid-Reaktionen fallen nicht so oft reaktiv aus. Einzig die 3 Seren connataler Syphilis werden von allen nicht-spezifischen Seroreaktionen unterschiedslos angezeigt.

Tabelle 5

Lues-Seren und reaktive Lipoid-Reaktionen

Lues	RPRC	WaR	MKR II	VDRL	SER
Lues tract. 37	27	26	27	31	28
Lues non tract. 20	20	17	18	20	17
Lues conn. 3	3	3	3	3	3
Summe 60	50	46	48	54	48

Der in Tabelle 5 festgestellte Reaktivitätsabfall von WaR, MKR II und SER (Pallida-Reaktion) tritt in den Seren von Lues I und Lues latens seropositiva auf (Tabelle 6). Im Stadium der Lues II zeigen die dargestellten Seroreaktionen bei allen Seren wieder die gleiche Anzahl reaktiver Resultate.

Tabelle 6

Syphilis - Stadien und Reaktivität der Seroreaktionen bei nicht behandelter Syphilis

Lues- Stadien	reaktive Seroreaktionen				
	RPRC	WaR	MKR II	VDRL	SER
Lues I 11	11	9	9	11	9
Lues II 3	3	3	3	3	3
Lues lat. seropositiva 6	6	5	6	6	5
Summe 20	20	17	18	20	17

Die Empfindlichkeit der nicht-spezifischen Seroreaktionen läßt sich aus den Tabellen 5 und 6 ablesen.

Empfindlichkeit

RPRC-Test und VDRL-Test erscheinen als die in ihrer Empfindlichkeit überlegenen Seroreaktionen. Sie zeigen eine unbehandelte Syphilis im Stadium I und eine Lues latens seropositiva verlässlicher an als WaR, MKR II und SER. Im Stadium der Lues II und der connatalen Syphilis sind alle angestellten Lipoid-Reaktionen gleichermaßen empfindlich (Tabelle 6).

Nach dieser aufschlußreichen und günstigen Beurteilung des RPRC-Testes soll nun seine Spezifität untersucht werden.

Spezifität

Die Rangfolge bei dieser ebenfalls wichtigen Eigenschaft eines Serotests auf Syphilis läßt sich aus den Tabellen 7 und 8 ablesen.

Tabelle 7 stellt die Übereinstimmung der Befunde der nicht-spezifischen Seroreaktionen mit den Reaktionsergebnissen der (mono)-spezifischen Seroteste (TPI-Test, FTA-Test) dar.

Tabelle 7

Vergleich der Befunde von nicht-spezifischen Seroreaktionen und treponemaspezifischen Testen

Nicht-spez. Serotest	Übereinstimmung	Differenz	trepon. spez. Test (TPI-Test FTA-Test)
RPRC-Test	7	1	8
WaR	5	3	
MKR II	5	3	
VDRL-Test	7	1	
SER	5	3	

Die geringste Abweichung der Befunde lässt sich bei RPRC-Test und VDRL-Test feststellen. Nur bei jeweils einem Serum zeigen beide Teste einen anderen Befund als die treponemaspezifischen Seroreaktionen. WaR, MKR II und SER weisen eine größere Abweichung auf. Sie sind demnach weniger empfindlich und auch weniger spezifisch.

In Tabelle 8 werden die Befunde der nicht-spezifischen Seroreaktionen bei nicht-syphilitischen Seren einander gegenübergestellt.

Tabelle 8

Verhalten der nicht-spezifischen Seren bei nicht-syphilitischen Seren

Keine Lues	Reaktive Seren				
	RPRC	WaR	MKR II	VDRL	SER
	5	13	13	11	33
Summe 62	Areaktive Seren				
	57	42	49	51	23
	62	55*	62	62	56*

* bei WaR sind 7 Seren mit Eigenhemmung
bei SER 6 Seren mit Eigenhemmung zu addieren

Mit nur 5 falsch-reaktiven (falsch-positiven) Befunden und der größten Zahl an areaktiven (negativen) Ergebnissen ist der RPRC-Test eindeutig am spezifischsten, gefolgt vom VDRL-Test.

Die SER ist die eindeutig unspezifischste Seroreaktion auf Syphilis.

Die Auswertung der serologischen Testbefunde in Gruppe I ergibt folgende Beurteilung des RPRC-Testes:

1. Die Empfindlichkeit des RPRC-Testes übertrifft die von WaR, MKR II und SER und entspricht mindestens der des VDRL-Testes.
2. Der RPRC-Test hat sich als der spezifischste der angestellten Lipoid-Reaktionen in dieser Untersuchung erwiesen.

Von den 236 Seren der Gruppe II, also jener mit routinemäßig durchgeführtem TPHA-Test, wiesen 29 in mindestens einer Seroreaktion ein reaktives Ergebnis auf. Von diesen 29 Seren stammten jedoch nur 20 von Personen, die an einer Syphilis erkrankt waren. Von den restlichen 9 Seren besteht bei 3 Seren aufgrund reaktiver Ergebnisse des TPHA-Testes der begründete Verdacht auf das Vorliegen einer Syphilis. Es bleiben also 213 Seren übrig, die in sämtlichen Reaktionen areaktive Resultate zeigen und ebenso in den angestellten TPI- und FTA-Tests negativ waren und bei denen auch der klinische Befund nicht hinreichend auf Syphilis verdächtig war (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9

Zahlenmäßige Darstellung von Reaktionsbefunden und Diagnose auf Syphilis in Gruppe II

Gesamtzahl der getesteten Seren	Summe	
	236	
Seren mit Test-Reaktivität	29	236
Seren ohne Test-Reaktivität	207	
nicht-luische Seren	213	236
auf Lues verdächtige Seren	3	
luische Seren	20	

Die 23 syphilitischen Seren verteilen sich auf 14 Seren behandelter Syphilis, 6 Seren unbehandelter Syphilis und 3 Seren mit Verdacht auf Syphilis (Tabelle 10, 11, 12).

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der Seroreaktionen in den Seren von Patienten, die bereits ausreichend auf Syphilis behandelt sind.

Tabelle 10

Ergebnisse der Routine-Seroreaktionen und des RPRC-Testes bei Seren behandelter Syphilis

Lues tractata	Reaktive Ergebnisse				
	RPRC	WaR	MKR II	VDRL	TPHA
	8	7	7	8	14
14	Areaktive Ergebnisse				
	6	7	7	6	0
Summe	14	14	14	14	14

Die im ersten Teil dieser Arbeit beschriebene Feststellung, daß sich die treponemaspezifischen Teste nicht zur Verlaufskontrolle einer Syphilis eignen (16, 20), zeigt deutlich Tabelle 10. Der TPHA-Test gibt bei allen 14 Seren behandelter Syphilis ein positives Ergebnis. Die nicht-spezifischen Seroreaktionen zeigen in etwa der Hälfte der Seren negative (areaktive) Befunde.

Aus diesen unterschiedlichen Ergebnissen bei behandelter Syphilis läßt sich auf ihre Eignung zur Verlaufskontrolle bzw. Prüfung einer ausreichenden antisypilitischen Behandlung schließen.

Empfindlichkeit des RPRC-Testes in Gruppe II

Die Tabellen 11 und 12 geben über die Empfindlichkeit des RPRC-Testes schlüssige Auskunft. Das anhand der untersuchten Seren in Gruppe I gewonnene Urteil über den RPRC-Test wird bestätigt.

Tabelle 11

Vergleich der Ergebnisse der Routine-Seroreaktionen und des RPRC-Testes bei unbehandelter Lues mit dem treponema-spezifischen TPI-Test und FTA-Test

Lues non tractata		Reaktive Ergebnisse						
		RPRC	WaR	MKR II	VDRL	TPHA	TPI	FTA
		4	3	2	4	5	3	2
		Areaktive Ergebnisse						
		2	3	4	2	1	0	0
Summe	6	6	6	6	6	6	3*	2*

* Diese Tests wurden nicht bei allen 6 Seren durchgeführt.

Der RPRC-Test erreicht zusammen mit dem VDRL-Test von den nicht-spezifischen Seroreaktionen die höchste Zahl reaktiver Befunde. Die geringste Empfindlichkeit zeigt die MKR II.

In Tabelle 12 zeigt sich ebenfalls die große Empfindlichkeit des RPRC-Testes.

Tabelle 12

Verhalten der Routine-Seroreaktionen und des RPRC-Testes bei Lues-verdächtigen Seren

Lues verdächtig	Reaktive Ergebnisse				
	RPRC	WaR	MKR II	VDRL	TPHA
3	2	0	0	2	3

Unter Berücksichtigung der gerechtfertigten Annahme, daß der Syphilis-Verdacht durch die positiven Befunde des TPHA-Testes erhärtet wird (Tabelle 12), wird die in Tabelle 11 dargestellte Überlegenheit des RPRC-Testes aufs neue bestätigt. Mit insgesamt 6 reaktiven Ergebnissen aus den Tabelle 11 und 12 gegenüber 3 (WaR) und 2 (MKR II) ist der RPRC-Test eindeutig überlegen.

Spezifität des RPRC-Testes in Gruppe II

Bei Betrachtung dieser Eigenschaft (Tabelle 13) erscheint der RPRC-Test als der Test mit der höchsten Zahl an unspezifisch reaktiven Befunden. Damit ist er in Gruppe II der am wenigsten spezifische Test. Die MKR II zeigt dagegen das beste Ergebnis an Spezifität. Der RPRC-Test weicht hier gegenüber den Befunden, die er in Gruppe I bot, ab.

Tabelle 13

Übereinstimmung der Ergebnisse der Routine-Seroreaktionen und des RPRC-Testes mit negativen TPI-Test-Ergebnissen bei demnach nicht-syphilitischen Seren

keine Lues	Reaktive Ergebnisse					
	RPRC	WaR	MKR II	VDRL	TPHA	TPI
6	4	2	1	2	2	0
	Areaktive Ergebnisse					
	2	4	5	4	4	4
Summe	6	6	6	6	6	4

Die Befunde der in Gruppe II getesteten Seren bestätigen das anhand der untersuchten Seren der Gruppe I gewonnene Urteil über den RPRC-Test.

1. Spezifität und Empfindlichkeit des RPRC-Testes sind recht hoch. Die hier gewonnene Beurteilung stimmt mit der literarischen überein (28, 32, 34).
2. Die aufgezeigten Befunde zeigen, daß der RPRC-Test insgesamt gesehen, also bezogen auf die Summe von 358 Seren aus Gruppe I und II, die spezifischste Lipoid-Seroreaktion auf Syphilis ist.
3. Die Empfindlichkeit des RPRC-Testes ist der des VDRL-Testes ebenbürtig und verglichen mit WaR, MKR II und SER ist sie überlegen.
4. Der RPRC-Test hat sich daher als ein hervorragend geeigneter Schnelltest zur Diagnose einer Fröh-syphilis erwiesen.

4. Kritische Würdigung der Befunde des RPRC-Testes

An 358 Seren aus der täglichen serologischen Laborpraxis war neben der Routine-Serodiagnostik der RPRC-Test auf Syphilis durchgeführt worden. Dabei hat sich gezeigt, daß dieser Serotest, der ein nicht-spezifischer Schnelltest ist, den übrigen nicht-spezifischen Seroreaktionen mindestens gleichwertig ist. Die hier erhobenen Befunde lassen sogar darauf schließen, daß er den nicht-spezifischen Seroreaktionen wie WaR, MKR II und Pallida-Reaktion (SER in dieser Arbeit) als überlegen angesehen werden kann. Dies sowohl in Bezug auf seine Empfindlichkeit, wie sie sich hier dargestellt hat, als auch im Hinblick auf seine Spezifität. Denn wenn auch in Letzterer die Ergebnisse in den beiden Gruppen differieren, bezogen auf die Gesamtzahl der getesteten Seren liefert er mit insgesamt 9 nicht-spezifisch reaktiven Resultaten immer noch das beste Ergebnis der nicht-spezifischen Seroreaktionen.

Auch der Vergleich zwischen RPRC-Test und VDRL-Test fällt zugunsten des RPRC-Testes aus. Zwar ist er nicht empfindlicher, aber wie Tabelle 8 zeigt, ist er spezifischer als der VDRL-Test. Die von Reed (41) festgestellte größere Empfindlichkeit des RPRC-Testes konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt, aber auch nicht widerlegt werden. Dazu müßte eine noch größere Zahl von Seren mit den beiden Seroreaktionen getestet werden.

Die abschließende Gegenüberstellung der Befunde des RPRC-Testes bei Seren, die auch mit dem treponemaspezifischen TPI-Test und FTA-Test untersucht worden waren, beeinflußt die gegebene Beurteilung des RPRC-Testes nicht wesentlich (Tabelle 14).

Tabelle 14

Gegenüberstellung der Resultate des RPRC-Testes mit denen von TPI-Test und FTA-Test

Übereinstimmung	TPI-Test	RPRC-Test
	pos. 7	6 pos.
	neg. 8	8 neg.
Differenz	neg. 5	5 pos.
	pos. 1	1 neg.

Übereinstimmung	FTA-Test	RPRC-Test
	pos. 2	2 pos.
	neg. 3	3 neg.
Differenz	neg. 0	0 pos.
	pos. 3	3 neg.

Der RPRC-Test weist 4 falsch-reaktive Befunde auf, einen gegenüber dem TPI-Test, 3 gegenüber FTA-Test. Jedoch stammen nur 2 dieser im RPRC-Test negativen Seren von unbehandelten Syphilitikern. Aber auch die anderen nicht-spezifischen Seroreaktionen, also WaR, MKR II und VDRL-Test, haben in diesen beiden speziellen Fällen keine reaktiven Befunde angezeigt. Daher darf über den RPRC-Test aufgrund aller vorliegenden Ergebnisse gesagt werden, daß er verlässlicher ist als WaR, MKR II und SER.

Bei der Auswertung der serologischen Testergebnisse wurde festgestellt, daß der RPRC-Test nicht nur empfindlicher, sondern auch spezifischer ist als WaR, MKR II und Pallida-Reaktion. Dies stimmt nicht überein mit den auf Seite 15 wiedergegebenen Feststellungen anderer Autoren (14, 31), die anhand ihrer Untersuchungen die niedrigsten Werte nicht-spezifisch reaktiver Resultate bei Pallida-Reaktion und Cardiolipin KBR ermittelt haben, gefolgt von MKR II und VDRL-Test.

Eine Begründung läßt sich hierfür im Rahmen dieser Arbeit nicht geben. Es sei aber darauf verwiesen, daß bezüglich Spezifität bei den Seren von Gruppe I und II entgegengesetzte Ergebnisse des RPRC-Testes auftraten. Denn in Gruppe I erwies er sich als spezifischer, und in Gruppe II als der Unspezifischste. Insgesamt betrachtet weist der RPRC-Test dennoch die geringste Zahl an nicht-spezifisch reaktiven Befunden auf. Das berechtigt zur Aussage, daß der RPRC-Test in dieser Untersuchung der spezifischste der nicht-treponemalen Seroteste ist.

Da auch in Gruppe II trotz fast doppelter Anzahl von Seren weniger syphilitische Proben vorhanden waren, könnte eine Erklärung sein, daß die Spezifität auch von der Anzahl der syphilitischen Seren in einer Untersuchungsreihe abhängt.

Der RPRC-Test hat in der vorliegenden Untersuchung gute Ergebnisse geliefert, für einen nicht-spezifischen Lipoid-Test sogar sehr gute. Es erscheint daher gerechtfertigt, den RPRC-Test zumindest als Suchtest den anderen Lipoid-Reaktionen (WaR, MKR II, SER) vorzuziehen.

Die Aussagekraft negativer Befunde sollte unter Berücksichtigung des Zeitpunktes der Blutentnahme gewertet werden. Im Zweifelsfall schafft eine zusätzliche Kontroll-Reaktion Klarheit. Am besten eignet sich hierzu der TPHA-Test, der als erste Seroreaktion positive Ergebnisse liefert und einen vergleichsweise geringen Aufwand benötigt.

Für die serologische Laboruntersuchung erscheint mir die Testkombination RPRC-Test - VDRL-Test - TPHA-Test die beste zu sein.

5. Vergleich mit der Literatur

Das in der Literatur vom RPRC-Test gezeichnete Bild wurde in der vorliegenden serologischen Untersuchung bestätigt.

1. Spezifität und Empfindlichkeit sind für einen nicht-spezifischen Serotest recht hoch. Die hier gewonnenen Befunde des RPRC-Testes stimmen mit den in der Literatur veröffentlichten überein (28, 32, 34).
2. Der RPRC-Test hat sich als ein hervorragend geeigneter serologischer Such- und Schnelltest auf Syphilis erwiesen.

III. Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Arbeit wurde die Frage nach "Wert und Stellung des RPRC-Testes in der modernen Serodiagnostik der Syphilis" beantwortet.

Die moderne Syphilis-Serologie wurde in Grundzügen dargestellt.

Spezifische Seroreaktionen

Die spezifischen Antikörper von TPI-Test (Immobilisine) FTA-Test und FTA-ABS-Test sowie TPHA-Test (Agglutinine) gehören der Ig M- und Ig G-Fraktion der Immunglobuline an. Diese Antikörper sind immunisierende.

Sie sind sehr spezifisch, weil das Testantigen das Treponema pallidum selbst ist. Dennoch sind bei diesen treponemaspezifischen Seroreaktionen bei bestimmten Erkrankungen nicht-spezifisch positive Befunde beobachtet worden.

Nicht-spezifische Seroreaktionen

Die nicht-spezifischen Seroreaktionen wurden an Beispielen dargestellt (WaR, MKR II, VDRL-Test).

Diese Seroreaktionen auf Syphilis weisen einen Lipoid-Auto-Antikörper nach, der gegen Zerfallsprodukte körpereigener Zellen gerichtet ist. Als Testantigen dient bei diesen Testen das Cardiolipin. Es ist ein Phospholipid, das aus Rinderherzen gewonnen wird. Zur Steigerung der Empfindlichkeit wird es mit Lecithin und Cholesterin verstärkt.

Entsprechend der Natur der Antikörper bei diesen Lipoid-Reaktionen ist die Zahl der nicht-spezifisch positiven Befunde recht hoch. Bei zahlreichen Krankheiten wurden nicht-spezifisch positive Test-Ergebnisse beschrieben.

Schnellteste

Die Palette der Seroreaktionen auf Syphilis enthält auch die sogenannten Schnellteste. Das sind nicht-spezifische Seroreaktionen, die wenig Zeit und einen geringen technischen Aufwand benötigen und schnell ein Ergebnis liefern. Der Cheviak-Test und Treponipol-Test wurden vorgestellt.

Ein neuerer Schnelltest ist der von Portnoy, Garson und Smith 1957 inaugurierte RPRC-Test.

Entwicklung und eingebrachte Verbesserungen wurden beschrieben, ebenso Prinzip und Methode.

Beurteilungen des RPRC-Testes von amerikanischen und deutschen Autoren wurden aufgezeigt. Wegen seiner hohen Empfindlichkeit und Spezifität wird der RPRC-Test von allen Autoren empfohlen.

Eigene Erfahrungen mit dem RPRC-Test

Im serologischen Labor der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in München wurden 358 Seren getestet. An dem täglich eingegangenen Serum-Material wurden der RPRC-Test und die Routinediagnostik auf Syphilis durchgeführt.

Die 358 Seren verteilen sich auf 2 Testgruppen. Die in Gruppe I noch verwendete SER wurde in Gruppe II durch den TPHA-Test ersetzt. Die SER (Pallida-Reaktion) hatte sich als zu wenig spezifisch erwiesen. Die Reaktionsergebnisse des RPRC-Testes wurden mit den Resultaten von WaR, MKR II, VDRL-Test, SER, TPHA-Test und TPI-Test sowie FTA-Test verglichen.

Beurteilung des RPRC-Testes

Nach Auswertung der Befunde hat sich gezeigt, daß der RPRC-Test den nicht-spezifischen Seroreaktionen WaR, MKR II und SER überlegen ist.

Der RPRC-Test hat sich als die spezifischste Lipoid-Reaktion der vorliegenden Arbeit dargestellt. Seine Empfindlichkeit ist der des VDRL-Testes gleichzusetzen.

Die in der Literatur dargestellte Beurteilung des RPRC-Testes konnte bestätigt werden. Als Schnelltest auf Syphilis ist er, obwohl eine nicht-spezifische Lipoid-Reaktion, hervorragend geeignet. Besonders bei Fröh-syphilis erweist sich seine Überlegenheit über WaR, MKR II und SER.

In dieser Untersuchung hat sich der RPRC-Test bewährt. Abgesehen von hoher Empfindlichkeit und Spezifität bietet er noch weitere Vorteile:

1. Der RPRC-Test benützt eine Antigenlösung, die sehr stabil und standardisierbar ist. Bei vorschriftmäßiger Lagerung bleibt das Antigen bis zu 12 Monaten verwendungsfähig.
2. Zeitlicher und technischer Aufwand zur Durchführung dieses Schnelltestes sind gering. Das Ergebnis eines einzeln angestellten Testes liegt bereits nach höchstens 30 Minuten vor.
3. Sämtliche notwendigen Materialien sind im Handel erhältlich.

IV. Bibliographie

1. Bundesgesundheitsblatt, Sonderdruck, 11. Jg., 17, 245-250 (1974)
2. Bundesgesundheitsblatt, Sonderdruck, 16, 217-221 (1973)
3. Cheviak, A. - Technik und vergleichende Resultate der Syphilisdiagnose aus einem Tropfen getrocknetem und defibrilliertem Blut. Arch. Med. infant. Hosp. Garcia 1, 125-131, (1932)
4. Dahr, P. - Die Lues-Diagnose aus einem Tropfen Blut. Dtsch. Med. Wschr. 3, 94-96 (1934)
5. Deacon, W.E., Lucas, J.B., Price, E.V. - FTA-ABS-Test for Syphilis. J. Amer. med. Ass. 198, 624-628 (1966)
6. Deacon, W.E., Falcone, V.H., Harria, A. - A fluorescent test for treponemal antibodies. Proc. Soc. exp. Biol. 96, 477-480 (1957)
7. Ehrmann, G. - Die unspezifisch positiven Ausfälle der Serodiagnostischen Reaktionen auf Syphilis und die Möglichkeit ihrer Erkennung. Wien. klin. Wschr. 81 213-217 (1969)
8. Heitman, H.J. - Erfahrungen mit dem Lues-Schnelltest Treponipol. Z. Haut. Gesch. Kr. 45, 771-774 (1970)
9. Hunter, E.F., Deacon, W.E., Meyer, P.E. - An improved FTA test for Syphilis, the absorption procedure (FTA-ABS). Public Health Reports 79, 410-412 (1964)
10. Hynson, Westcott and Dunning: Brewer Diagnostic kit

11. Keining, E., Braun-Falco, O. - Dermatologie und Venerologie, Lehrbuch für Studierende und Ärzte, 99-163, 2. Auflage 1969, Lehmanns Verlag, München
12. Kern, A. - Serologische Gesamtdiagnostik der Syphilis, Derm. Mschr. 161, 905-917 (1975)
13. Kern, A. - Möglichkeit und Grenzen der Routine-Serodiagnostik der Syphilis. Dtsch. Ges.-Wesen 27, 178-184 (1971)
14. Lembke, U. - Routine-Methode zum Lues-Nachweis. Diagnostik 3, 12-15 (1970)
15. Lüders, G. - Der Treponema-Pallidum-Hämagglutinations-Test (TPHA). Zeitschr. Allgemeinmed. 52, 586-587 (1976)
16. Lüders, G. - Aktuelle serologische Luesdiagnostik und ihre Bewertung. Med. Klin. 69, 1317-1325 (1974)
17. Luger, A. - Spendlingwimmer, I. - Horn, F. - Der Treponemapallidum-Hämagglutinationstest als Suchreaktion. Separatdruck aus Therapeutische Umschau (1976), Hans Huber-Verlag, Bern, Stuttgart, Wien
18. Luger, A. - Spendlingwimmer, I. - Der Automatisierte Mikro-Hämagglutinationstest mit Treponema paalidum-Antigen. Hautarzt 25, 238-244 (1974)
19. Luger, A. - Spendlingwimmer, I. - Fortschritte der Syphilisserologie. Wien. klin. Wschr. 85, 330-333 (1973)
20. Luger, A. - Spendlingwimmer, I. - Neuere Methoden der Syphilisdiagnostik. Das Medizinische Laboratorium 10, 225-235 (1972)

21. Luger, A. - Spendlingwimmer, I. - Der Treponema pallidum Hämagglutinationstest. Wien. klin. Wschr. 84, 657-663 (1972)
22. Luger, A. - Angriffspunkt und Wirksamkeit der anti-syphilitischen Penicillinbehandlung. Hautarzt 21, 531-539 (1970)
23. Meyer-Rohn, J. - Fröhlich, E. - Über die Brauchbarkeit des Rapid Plasma Reagin Testes (RPR) für die Syphilisdiagnostik in Klinik und Praxis. Z. Haut. Gesch. Kr. 47, 445-447 (1972)
24. Meyer-Rohn, J. - Die Serologie der venerischen Infektionen. Zeitschr. Allgemeinmed. 47, 887-890 (1971)
25. Müller, F. - Serodiagnostik der Syphilis aus der Sicht des Immunologen. Hautarzt 28, 167-172 (1977)
26. Müller, F. - Serodiagnose und Beurteilung des Therapie-Effektes bei der Lues als Problem der klinischen Immunologie. Hmb. Ärzteblatt, 25, 68-72 (1971)
27. Müller, F. - Methodische und immunologische Aspekte der modernen Syphilisdiagnostik. Münch. med. Wschr. 109, 1591-1595 (1967)
28. Müller, P. - Ein Test zur Lues-Schnelldiagnostik (RPRC-Test). Dermatologica 135, 238-242 (1967)
29. Nelson, R.A. - Meyer, M.M. - Immobilization of Treponema pallidum in vitro by antibody produced in syphilis infection. J. exp. Med. 89, 369-393 (1949)
30. Nolting, S. - Schmundt v. Gizycke, B. - Die Eignung des USR-Tests als Screentest. Z. Haut Gesch. Kr. 48, 355-360 (1973)

31. Nolting, S. - Die Bedeutung von Such- und Schnellreaktionen in der Lues-Serologie. Fortschr. Med. 90, 591-593 (1972)
32. Nolting, S. - Fegeler, F. - Der Plasma Reagin Kartenschnelltest zur Syphilisdiagnose. Münch. med. Wschr. 108, 845-847 (1966)
33. O. Neill, P. - Nicol, C.S. - Ig M Class antitreponemal antibody in treated and untreated syphilis. Brit. J. vener. Dis. 48, 460-463 (1972)
34. Petzold, D. - Lues-Diagnose und Verlaufskontrolle, Diagnostik 7, 275-279 (1974)
35. Portnoy, J. - Modifications of the Rapid Plasma Reagin (RPR) Card Test for Syphilis, for use in Large Scale Testing. The American Journal of Clinical Pathology, 40, 473-479 (1963)
36. Portnoy, J. - A Rapid Field Method for the Diagnosis of Syphilis. Military Medicine, 128, 414-417 (May 1963)
37. Portnoy, J. - Rapid Plasma Reagin Card Test for Syphilis and other Treponematoses. Public Health Reports, 77, 546-652 (Aug. 1962)
38. Portnoy, J. - Garson, W. - Smith, C.A. - Rapid Plasma Reagin Test for Syphilis. Public Health Reports, 72, 761-766 (1957)
39. Rathlev, T. - Haemagglutinations - Test utilizing Antigens from pathogenic and apathogenic Treponema pallidum. WHO. VDT 77, 65 (1965)
40. Reed, E.L. - Rapid Reagin Test in the Public Health Laboratory - RPR Card Test. Journal of the Conference of Public Health Laboratory Directors, 27, 8-14 (Jan. 1969)

41. Reed, E.L. - The combined use of the RPR-Card Test and FTA-ABD Test in the Serodiagnosis of Syphilis. Journal of the Conference of Public Health Laboratory Directors, 26, 123-134 (July 1968)
42. Reed, E.L. - Further Studies of the Specificity of the RPR (Circle) Card Test for Syphilis as Revealed by Treponemal Testing and Clinical Diagnosis. Journal of the Conference of state and Provincial Public Health Laboratory Directors, 24, 203-206 (Nov. 1966)
43. Reed, E.L. - The Rapid Plasma Reagin (Circle) Card Test for Syphilis as a Routine Screening Procedure. Journal of the Conference of State and Provincial Public Health Laboratory Directors 23, 96-103 (May 1965)
44. Roxas, G.P. - Roaxs, A.D. - Brangle, R.W. - Neilson, A.W. - Evaluation of the Rapid Plasma Reagin Card Test (RPRC) for Serodiagnosis of Syphilis. Missouri Medicine, 37, 40 (1969)

Herrn Prof. Dr. med. Otto Braun-Falco danke ich für die Übernahme des Referats.

Ebenfalls danke ich Frau Nau, der Leiterin des serologischen Labors der Dermatologischen Universitäts-Klinik München für ihre Geduld, mit der sie mich zusätzlich zu ihrer täglichen Arbeit bei der Durchführung des RPRC-Tests betreute. Der experimentelle Teil der vorliegenden Dissertation wurde anhand von Blutseren des täglichen Eingangs im serologischen Labor ausgeführt.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit wurde bisher keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt und auch noch nicht veröffentlicht.

München, den 1. Dezember 1977

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 4. Dezember 1946 als erstes Kind der Eheleute Erna und Edwin Sünkel in Coburg geboren. 1952 verlegten sie Wohnsitz und Arbeitsstätte nach Donauwörth, wo ich 1953 in die Volksschule eintrat. Am selben Ort besuchte ich ab 1957 das Neusprachliche Gymnasium und bestand 1967 das Abitur. Zum Sommersemester 1968 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München auf, an der ich bis zum Staatsexamen blieb. Das medizinische Staatsexamen beendete ich am 6. Februar 1975 mit "gut". Meine Medizinalassistenten-Zeit verbrachte ich an verschiedenen Krankenhäusern außerhalb Münchens (Donauwörth, Dachau, Lichtenfels). Zuletzt habe ich im Kreiskrankenhaus Lichtenfels gearbeitet, wo ich nach Einberufung zum Wehrdienst im Juli 1976 als Assistenzarzt auf der chirurgischen Abteilung tätig war. Im April 1976 verheiratete ich mich mit Monika Kluge. Nach Beendigung des Wehrdienstes arbeite ich seit dem 1. November als Assistenzarzt an der Neurochirurgischen Abteilung am Krankenhaus München-Schwabing.

